



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Int. Cl.³ C08G 65/32

Zgłoszono: 02.06.81 (P. 231481)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 13.04.82

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984



Twórcy wynalazku: Wiesław Bochenek, Barbara Kapuścińska, Regina Słowińska,
Ryszard Janik, Janusz Pluciński, Marek Rutkowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowego estru benzoilowego kopolimeru blokowego polioksyetyleno-polioksypropylenowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego estru benzoilowego kopolimeru blokowego polioksyetyleno-polioksypropylenowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym x plus z wynosi 5-17, natomiast y wynosi 30-60. Związek wytworzony sposobem wynalazku wykazuje wybitną działalność hipolipemiczną, przy niskiej toksyczności.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowego estru benzoilowego kopolimeru blokowego polioksyetyleno-polioksypropylenowego, o wzorze przedstawionym na rysunku w którym x plus z wynosi 5-17, natomiast y wynosi 30-60, polega na tym, że kopolimer ten o ciężarze cząsteczkowym 2000-3800, zawierający 10-20% wagowych ugrupowania polioksyetylenowego, poddaje się wyczerpującej estryfikacji chlorkiem benzoilu w obecności trójetyloaminy. Pomiędzy kolejno powtarzanymi estryfikacjami powstały produkt oczyszcza się przez filtrację i destylację. Reakcję oraz filtrację i destylację prowadzi się w temperaturze 333K-423K.

W oparciu o aktualny stan wiedzy na temat budowy wymienionych kopolimerów można przyjąć, że dla wyselekcjonowanej grupy kopolimerów stanowiących substancję wyjściową do opisanej reakcji, głównym składnikiem w produkcie końcowym są dwuestry benzoilowe kopolimerów dwublokowych, to znaczy takie, w których x lub z równe jest zero.

Na podstawie badań izotopowych oraz obrazu w mikroskopie świetlnym i elektronowym można wnosić, że mechanizm działania dający efekt hipolipemiczny polega na zaburzeniu wchłaniania lipidów ze światła przewodu pokarmowego.

Badania toksyczności ostrej estru benzoilowego kopolimeru blokowego polioksyetyleno-polioksypropylenowego o średniej masie cząsteczkowej 2750 zawierającego 10% wagowych tlenku etylenu, przeprowadzone na dwóch gatunkach zwierząt wykazały jego znacznie niższą toksyczność niż substancji macierzystej. Wartość DL_{50} wynosiła u myszy w podaniu dożołądkowym 3000 mg/kg ciężaru ciała, a w podaniu dootrzewnowym 1625 mg/kg. W badaniach na szczurach ustalono, że dawki 5000 mg/kg w podaniu doustnym i 3000 mg/kg w podaniu dootrzewnowym nie powodowały śmiertelności. Wpływ przewlekłego podawania wymienionego związku badano na szczurach i królikach, którym podawano dietę aterosenną. Po 8 tygodniach karmienia zwierząt

dieta z dodatkiem preparatu w ilości 0,5–1,5% wagowych masy pokarmu stwierdzono, że zwierzęta pobierające badany preparat wykazywały średnie stężenie cholesterolu w surowicy krwi $543 \text{ mg}\% \pm 276 \text{ mg}\%$ — przy dawce 1,5% wagowych estru i $1313 \pm 559 \text{ mg}\%$ — przy dawce 0,5% wagowych estru, podczas gdy zwierzęta grupy kontrolnej wykazywały stężenie cholesterolu w surowicy krwi wynoszące $4331 \pm 1390 \text{ mg}\%$. Podawany preparat zapobiegał powstawaniu miażdżycy naczyń u zwierząt, a zawartość cholesterolu w aorcie wynosiła w odpowiednich grupach karmionych pokarmem z dodatkiem estru $1,47 \pm 0,6 \text{ mg}\%$ g aorty oraz $2,04 \pm 0,6 \text{ mg}\%$ g, a zwierząt pobierających dietę kontrolną — $13,5 \pm 2,6 \text{ mg}\%$ g aorty.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład I. 2750 g (1 równoważnik molowy) kopolimeru blokowego tlenku propylenu i tlenku etylenu o średniej masie cząsteczkowej $M_n = 2750$, zawierającego 10% wagowych tlenku etylenu, zadaje się 253 g (2,5 równoważnika molowego) trójetyloaminy i przy mieszaniu wkrapla w temperaturze pokojowej 316,3 g (2,25 równoważnika molowego) chlorku benzoilu, w czasie 15 minut. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 373 K, miesza w tej temperaturze przez 2 godziny, ochładza do temperatury pokojowej, rozcieńcza eterem etylowym i odsącza wydzielony osad. Z filtratu odparowuje się eter, a z pozostałości usuwa następnie nadmiar reagentów przez ogrzewanie na łaźni olejowej w temperaturze 423 K i przy ciśnieniu około 133 Pa. Tak otrzymany produkt o zawartości 0,125 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie i wielkości absorbancji grup hydroksylowych w podczerwieni w zakresie $3200\text{--}3650 \text{ cm}^{-1}$, stanowiącej około 80% absorbancji tych grup dla substancji wyjściowej, poddaje się ponownie estryfikacji przy tym samym stosunku reagentów i postępuje jak poprzednio. Otrzymany produkt po drugiej estryfikacji o zawartości 0,337 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie i wielkości absorbancji grup hydroksylowych stanowiącej około 50% absorbancji tych grup w substancji wyjściowej, poddaje się trzeciej estryfikacji w tych samych warunkach. Wytworzony produkt finalny jest ciemnoniebieską cieczą o zawartości 0,743 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie i wielkości absorbancji grup hydroksylowych w podczerwieni wynoszącej około 20% absorbancji tych grup w produkcie wyjściowym. Oznaczana zawartość grup estrowych wykazuje całkowite zestryfikowanie produktu wyjściowego, ponieważ jest zgodna z wyliczoną w oparciu o masę cząsteczkową M_n kopolimeru wyjściowego zawartością grup hydroksylowych, wynoszącą 0,73 milirównoważników w 1 gramie. W celu usunięcia zapachu 1000 g produktu finalnego miesza się z 50 g aktywnej ziemi okrzemkowej z Milowici i 50 g węgla aktywnego przez 1,5 godziny w temperaturze 333 K, po czym poddaje sączeniu. W efekcie uzyskuje się jasnoniebieską klarowną olejastą ciecz, praktycznie bezwoną, o gęstości 1,02–1,04.

Przykład II. 2000 g (1 równoważnik molowy) kopolimeru blokowego tlenku propylenu i tlenku etylenu o średniej masie cząsteczkowej $M_n = 2000$, zawierającego 10% wagowych tlenku etylenu, poddaje się wyczerpującej estryfikacji za pomocą chlorku benzoilu w obecności trójetyloaminy stosując ilości reagentów i tok postępowania takie same, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się produkt o zawartości 0,98 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie.

Przykład III. 3800 g (1 równoważnik molowy) kopolimeru blokowego tlenku propylenu i tlenku etylenu o średniej masie cząsteczkowej $M_n = 3800$ i zawartości 10% wagowych tlenku etylenu, poddaje się wyczerpującej estryfikacji za pomocą chlorku benzoilu, w obecności trójetyloaminy, stosując ilości reagentów i tok postępowania jak w przykładzie I. Otrzymuje się produkt o zawartości 0,60 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie.

Przykład IV. 2850 g (1 równoważnik molowy) kopolimeru blokowego tlenku propylenu i tlenku etylenu o średniej masie cząsteczkowej $M_n = 2850$ i zawartości 20% wagowych tlenku etylenu poddaje się wyczerpującej estryfikacji, stosując ilości reagentów i tok postępowania jak w przykładzie I. Otrzymuje się produkt o zawartości 0,74 milirównoważników grup estrowych w 1 gramie.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego estru benzoilowego kopolimeru blokowego polioksyetyleno-polioksypropylenowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym x plus z wynosi 5–17,

natomiast y wynosi 30–60, **znamienny tym**, że kopolimer ten o ciężarze cząsteczkowym 2000–3800, zawierający 10–20% wagowych ugrupowania polioksyetylenowego poddaje się wyczerpującej estryfikacji chlorkiem benzoilu w obecności trójetiloaminy, w temperaturze 333 K–423 K.

